子宫内膜异位症相关疼痛机制的研究进展

苏文良[1]，马璐璐[2]，张秀华[2]，黄宇光[2]

[1]中国医学科学院 北京协和医学院 整形外科医院 麻醉科

[2]中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 麻醉科

通讯作者：黄宇光 E-mail:garypumch@163.com

【摘要】约 5%-10%的育龄期女性会成为子宫内膜异位症的潜在患者，疼痛为该疾病的主要症状，其相关疼痛的机制包括伤害性刺激、炎症、外周和中枢神经系统疼痛处理方式的改变。与其他慢性疼痛一样，子宫内膜异位症的疼痛通常与心理压力和疲劳有关，子宫内膜异位症相关疼痛的治疗不仅需要详细评估其原因和对个体患者的影响，还需要协调提供药理学、外科学和心理学等治疗策略，将临床症状和体征，实验室和影像学检查相结合。明确子宫内膜异位症的致痛机制，可为临床诊疗提供依据。

【关键词】子宫内膜异位症；疼痛；中枢神经系统；外周神经系统

Advances in the mechanism of pain associated with endometriosis

【Abstract】Pain is the main symptom of endometriosis, and about 5% to 10% of women of reproductive age become potential pain patients. Various mechanisms of pain related to pain include injury stimulation, inflammation, peripheral and central nervous system pain management changes. Just like other chronic pain, pain associated with endometriosis is often related to psychological pressure and fatigue, the treatment of pain associated with endometriosis not only requires a detailed

assessment of its causes and effects on individual patients, but also coordinated provision of pharmacological, surgical and psychological strategies that combine clinical symptoms and signs, laboratory and imaging examinations. To clarify the mechanism of pain caused by endometriosis can provide the basis for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】Endometriosis; Pain; Central nervous system; Peripheral nervous system

子宫内膜异位症是一种常见的慢性雌激素依赖性疾病，约 5%-10%的育龄期女性会受到影响，其主要病理变化为异位内膜周期性出血及其周围组织纤维化，形成异位结节，病变可波及盆腔所有的组织和器官，以卵巢、子宫直肠陷凹、宫骶韧带等部位多见，也可发生于腹腔、胸腔、四肢等处[1]。疼痛是其主要临床特征之一。患有子宫内膜异位症的女性会出现各种疼痛症状，以痛经、非周围性盆腔疼痛、性交困难和排便困难多见。因此，这种情况主要发生于月经初潮和更年期之间，但也有对绝经前女性出现此种情况的报道，且可在绝经后复发[2]。子宫内膜异位症严重影响育龄期女性及其家庭的生活质量[3]。

1 子宫内膜异位症相关疼痛的外周机制

子宫内膜异位症相关疼痛涉及的外周机制较多，涉及异位的子宫内膜组织病变、免疫系统及周围神经病变与邻近腹膜的相互作用，以及外周神经病变等[4,5]。子宫内膜异位症患者腹膜液（PF）中发现了许多致痛物质，可直接引起兴奋性内向电流或改变离子通道（如 TRPV1 通道）的功能[6,7]，PF 成分的变化可激活或使外周伤害性感受器敏化[8,9]。此外，在子宫内膜异位症患者的 PF 中，由免疫

细胞分泌的细胞因子（如 IL-1β，IL-6 和 TNFα）、生长因子（如β-神经生长因子（β-NGF）和血管内皮生长因子(VEGF)）和趋化因子（如 CCL2）也是增加的。它们可以通过特定的细胞表面受体直接使周围神经敏化，或触发复杂的反馈环，进而放大微环境炎症反应从而导致疼痛的产生[10, 11]。

血管生成是子宫内膜异位病变形成的必要过程。越来越多的证据表明在子宫内膜异位植入物中存在新生的神经和血管，并且提出了这些新生物可能有助于子宫内膜异位症相关疼痛产生的结论[12]。子宫内膜异位症患者的 PF 含有大量促进神经发育的 NGF、脑源性神经营养因子（BDNF）、神经营养因子 4 和 5（NT4/5）等，表明这些神经营养因子在调节子宫内膜异位症相关神经支配在疼痛中的作用[13, 14]。

然而，过表达 NGF 或 BDNF 水平与疼痛严重程度之间的临床相关性尚未得到证实，这提示可能仍存在更复杂的机制或其他疼痛调节介质参与其相关的疼痛。与其他解剖部位相比，深部浸润性子宫内膜异位症(DIE)和肠子宫内膜异位症的解剖分布通常与盆腔疼痛症状相关性更密切，神经纤维密度也更高[15-17]。但神经纤维密度与疼痛的严重程度却没有相关性[11, 18]。而在子宫内膜异位症患者的子宫内膜功能层，已证实神经纤维数量与疼痛严重程度之间存在正相关[19]。

值得注意的是，子宫内膜异位症与其他慢性疼痛一样，均为外周自主神经功能失调(病灶周围交感神经纤维缺失，远端增多)[20, 21]。有些研究者认为，慢性炎症组织中神经纤维数量的不平衡,即感觉神经纤维的局部增加伴交感神经纤维的减少可能对保持局部沉积物周围的促炎环境及其重要[22]。而雌激素在子宫内膜异位症的发病机制中起着关键作用，而且雌激素可以上调 NGF、VEGF 和 BDNF，支持雌激素与神经血管生成的直接相关性，也可以调节某些信号蛋白亚型的表达，

而这些亚型对交感神经纤维的调节很重要，现已有研究表明通过调控雌激素水平达到治疗子宫内膜异位症相关疼痛的目的[23]。

外周神经系统在调节子宫内膜异位相关疼痛中的另一个方式是调节盆腔内的器官敏化[24]。其可能的机制是牵涉痛的异化学说即内脏传入纤维的侧支在脊髓与接受体表痛觉传入的同一后角神经元构成突触联系，从患痛内脏来的冲动可提高该神经元的兴奋性，从而对体表传入冲动产生易化作用。子宫内膜异位症相关疼痛的相关解剖和生理基础,可能是子宫内膜异位症妇女的慢性盆腔痛（CPP）及其常见合并症发生的原因[25, 26]。

2 子宫内膜异位症相关疼痛的中枢机制

使用成像技术研究器官结构是妇科临床实践的核心。然而，近几十年来，功能成像技术，特别是神经影像学的使用已经在许多研究领域中得到普及，并且现已在一些领域进入临床实践阶段，疼痛研究中主要使用的技术是功能性磁共振成像（fMRI）和正电子发射断层扫描（PET）。这两种技术通过检测放射性示踪剂发出的伽马射线，利用氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白之间的磁性差异来识别代谢活跃区域，以提供休息或工作时脑活动的信息。现已有大量文献证明特别是在疼痛等感觉信息的处理方面，慢性疼痛均与脑功能的改变有关[27-29]。

子宫内膜异位症常可导致痛经，经期痛经的女性与未患痛经的女性相比，脑代谢是不同的[30]。而即使痛经女性没有出现疼痛，她们对有害刺激的大脑反应也更加敏感[31]。因此，不仅在持续性慢性疼痛病症中，而且在周期性疼痛病症中，均可能发生持久的中枢变化。正如其他慢性疼痛所表现的，大脑特定区域的体积

与症状的持续时间相关，表明特定区域体积变化可能是疼痛导致的结果而非疼痛的原因。

As-Sanie 及其同事在 2012 年的一项研究中，他们调查了 23 名患有 CPP 且有腹腔镜检查证实的子宫内膜异位症的女性发现，患有 CPP 的女性（无论是否存在子宫内膜异位症）丘脑体积减少，而且子宫内膜异位症相关 CPP 患者的扣带回、脑岛和壳核的体积也发生减少[32]。其下行疼痛调节通路的关键区域—中脑导水管周围灰质（PAG）体积增加，因此，患有子宫内膜异位症而无 CPP 的女性仍然会表现出与该病症相关的外周病理性疼痛。

最近的研究发现，子宫内膜异位症相关 CPP 患者的前脑岛内兴奋性神经递质的浓度增加，同一前岛叶区域与内侧前额叶皮层的内在连接性增加，而这种内在连接性的增加与疼痛的程度呈正相关性[33]。子宫内膜异位症相关疼痛的患者中，中枢神经系统的作用与其他慢性疼痛的作用相似，因此针对子宫内膜异位症相关疼痛治疗的关注点也应该是中枢神经系统。

慢性疼痛病症的另一个变化是应激反应中涉及的内分泌途径，即下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴的功能障碍，表现为较低水平的皮质醇或应激反应减少或消失[34]。由于慢性应激导致 HPA 轴长时间过度兴奋后可能发生皮质醇增多。所以抑制 HPA 轴活动对于机体免收慢性炎症的危害至关重要[35]。既往 研究报道中，痛经女性的血清皮质醇水平显着低于正常女性，而皮质醇水平与倦怠的症状持续时间呈负相关[31]。在子宫内膜异位症患者的 HPA 轴活动进行的研究中发现：子宫内膜异位症患者的唾液皮质醇水平降低，而皮质醇分泌的昼夜节律性却是正的常[36, 37]。最近 Quinones 等人的研究证明了皮质醇减少与不育和性交困难之间的

存在一定联系[37]。这表明子宫内膜异位症患者和对照组之间的对压力的感知并无差异，而慢性疼痛相关的 HPA 轴活动改变的基础可能另有其他生物学因素参与。

如上所述，了解子宫内膜异位症相关的中枢神经变化具有重要意义，当针对外周神经治疗无法缓解疼痛的时候，中枢神经的原因也应该考虑。此外，尽管进行了充分的手术治疗，在腹腔镜检查中观察到的疾病程度与疼痛程度之间存在着明显的差异，但这些中枢神经系统的变化似乎导致了疼痛的慢性变[38]。然而，还需要进一步评估已证实子宫内膜异位症的妇女的中枢神经系统变化及其对疼痛症状和治疗反应的影响。

3 结论

尽管近年来疾病治疗的进展，疼痛仍然是困扰许多患有子宫内膜异位症妇女最主要的症状。炎症、外周和中枢疼痛的生成因子、内分泌变化和中枢神经系统的结构改变都可能导致子宫内膜异位相关疼痛。子宫内膜相关疼痛的心理方面也会发生类似的变化，随着病情的发展，情绪也会发生变化。因此，子宫内膜异位症相关疼痛的处理不仅需要详细评估其原因和对个体患者的影响，还需要协调提供药理学、外科和心理治疗策略。

尽管个体的主要疼痛机制(神经性、炎性、伤害性)可以通过临床症状和体征的关键评估、实验室检查和影像学来确定，还需要进一步的研究来确定诊治方法，以便提供一致的、基于证据的治疗导向。

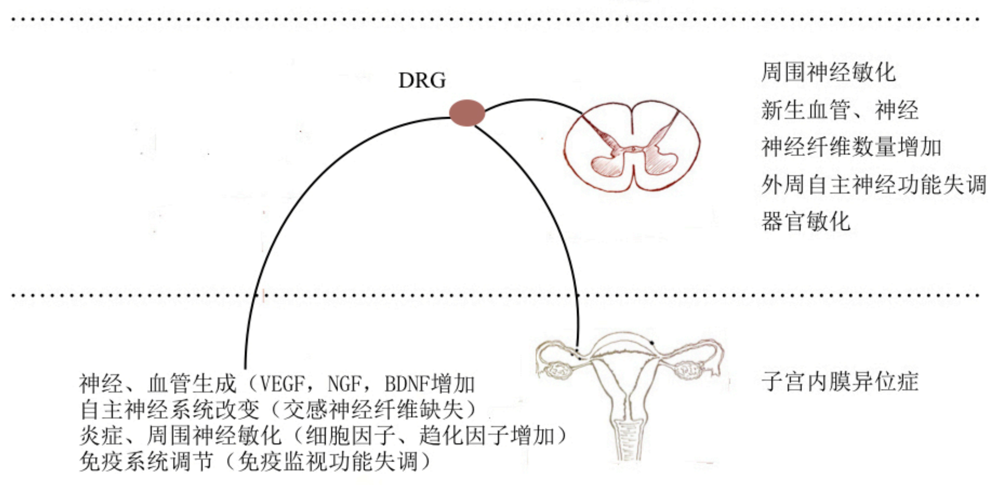



图 1，该图显示了子宫内膜异位症致痛的机制进展。下框内子宫内膜异位病变以黑色表示。异位内膜组织周围通常有神经纤维(感觉神经纤维和交感神经纤维)包绕，外面包被新生血管。神经敏化程度由雌二醇和细胞因子动态调节。子宫内膜异位症患者 PF 中由不同免疫细胞分泌的细胞因子、白细胞介素和生长因子(NGF、VEGF、BDNF)等多种免疫介质增加，同时介导彼此的释放，从而形成恶性循环。神经影像学的最新进展显示，特定中枢神经系统区域(如 PAG)的改变与子宫内膜异位症致痛存在一定的相关性。

参考文献

1. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Vigano P. Endometriosis. Nat Rev Dis Primers. Jul 19 2018;4(1):9.

2. Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. Fertil Steril. Mar 2005;83(3):758-760.

3. Soliman AM, Coyne KS, Zaiser E, Castelli-Haley J, Fuldeore MJ. The burden of endometriosis symptoms on health-related quality of life in women in the United States: a cross-sectional study. J Psychosom Obstet Gynaecol. Dec 2017;38(4):238-248.

4. Liang Y, Liu D, Yang F, et al. Perineural invasion in endometriotic lesions contributes to endometriosis-associated pain. J Pain Res. 2018;11:1999-2009.

5. Morotti M, Vincent K, Brawn J, Zondervan KT, Becker CM. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. Hum Reprod Update. Sep-Oct 2014;20(5):717-736.

6. Rocha MG, e Silva JC, Ribeiro da Silva A, Candido Dos Reis FJ, Nogueira AA, Poli-Neto OB. TRPV1 expression on peritoneal endometriosis foci is associated with chronic pelvic pain. Reprod Sci. Jun 2011;18(6):511-515.

7. Filippova LV, Fedorova AV, Nozdrachev AD. Mechanism of Activation of Enteric Nociceptive Neurons via Interaction of TLR4 and TRPV1 Receptors. Dokl Biol Sci. Mar 2018;479(1):44-46.

8. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, et al. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. Reprod Med Biol. Apr 2018;17(2):125-133.

9. Wu J, Xie H, Yao S, Liang Y. Macrophage and nerve interaction in endometriosis. J Neuroinflammation. Mar 14 2017;14(1):53.

10. McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, Mueller MD. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. Trends Endocrinol Metab. Jan 2015;26(1):1-10.

11. McKinnon B, Bersinger NA, Wotzkow C, Mueller MD. Endometriosis-associated nerve fibers, peritoneal fluid cytokine concentrations, and pain in endometriotic lesions from different locations. Fertil Steril. Feb 2012;97(2):373-380.

12. Young VJ, Ahmad SF, Duncan WC, Horne AW. The role of TGF-beta in the pathophysiology of peritoneal endometriosis. Hum Reprod Update. Sep 1 2017;23(5):548-559.

13. Peng B, Zhan H, Alotaibi F, Alkusayer GM, Bedaiwy MA, Yong PJ. Nerve Growth Factor Is Associated With Sexual Pain in Women With Endometriosis. Reprod Sci. Apr 2018;25(4):540-549.

14. Asally R, Markham R, Manconi F. The Expression and Cellular Localisation of Neurotrophin and Neural Guidance Molecules in Peritoneal Ectopic Lesions. Mol Neurobiol. Sep 25 2018.

15. Tarjanne S, Ng CHM, Manconi F, et al. Use of hormonal therapy is associated with reduced nerve fiber density in deep infiltrating, rectovaginal endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand. Jul 2015;94(7):693-700.

16. Odagiri K, Konno R, Fujiwara H, Netsu S, Yang C, Suzuki M. Smooth muscle metaplasia and innervation in interstitium of endometriotic lesions related to pain. Fertil Steril. Nov 2009;92(5):1525-1531.

17. Donnez J, Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. Hum Reprod. Aug 2010;25(8):1949-1958.

18. Ellett L, Readman E, Newman M, et al. Are endometrial nerve fibres unique to endometriosis? A prospective case-control study of endometrial biopsy as a diagnostic test for endometriosis in women with pelvic pain. Hum Reprod. Dec 2015;30(12):2808-2815.

19. Di Spiezio Sardo A, Florio P, Fernandez LM, et al. The potential role of endometrial nerve fibers in the pathogenesis of pain during endometrial biopsy at office hysteroscopy. Reprod Sci. Jan 2015;22(1):124-131.

20. Ferrero S, Haas S, Remorgida V, et al. Loss of sympathetic nerve fibers in intestinal endometriosis. Fertil Steril. Dec 2010;94(7):2817-2819.

21. Arnold J, Vercellino GF, Chiantera V, Schneider A, Mechsner S, Barcena de Arellano ML. Neuroimmunomodulatory alterations in non-lesional peritoneum close to peritoneal endometriosis. Neuroimmunomodulation. 2013;20(1):9-18.

22. Pongratz G, Straub RH. Role of peripheral nerve fibres in acute and chronic inflammation in arthritis. Nat Rev Rheumatol. Feb 2013;9(2):117-126.

23. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. N Engl J Med. Jul 6 2017;377(1):28-40.

24. Roy H, Offiah I, Dua A. Neuromodulation for Pelvic and Urogenital Pain. Brain Sci. Sep 29 2018;8(10).

25. Wang Y, Zhang M, Xie F, et al. Upregulation of alpha(2)delta-1 Calcium Channel Subunit in the Spinal Cord Contributes to Pelvic Organ Cross-Sensitization in a Rat Model of Experimentally-Induced Endometriosis. Neurochem Res. Jun 2015;40(6):1267-1273.

26. Chen Z, Xie F, Bao M, et al. Activation of p38 MAPK in the rostral ventromedial medulla by visceral noxious inputs transmitted via the dorsal columns may contribute to pelvic organ cross-sensitization in rats with endometriosis. Neuroscience. Apr 16 2015;291:272-278.

27. Alomar S, Bakhaidar M. Neuroimaging of neuropathic pain: review of current status and future directions. Neurosurg Rev. Jul 2018;41(3):771-777.

28. Jensen KB, Regenbogen C, Ohse MC, Frasnelli J, Freiherr J, Lundstrom JN. Brain activations during pain: a neuroimaging meta-analysis of patients with pain and healthy controls. Pain. Jun 2016;157(6):1279-1286.

29. Torta DM, Legrain V, Mouraux A, Valentini E. Attention to pain! A neurocognitive perspective on attentional modulation of pain in neuroimaging studies. Cortex. Apr 2017;89:120-134.

30. Tu CH, Niddam DM, Yeh TC, et al. Menstrual pain is associated with rapid structural alterations in the brain. Pain. Sep 2013;154(9):1718-1724.

31. Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, Moore J, Kennedy S, Tracey I. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. Pain. Sep 2011;152(9):1966-1975.

32. As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. Pain. May 2012;153(5):1006-1014.

33. As-Sanie S, Kim J, Schmidt-Wilcke T, et al. Functional Connectivity is Associated With Altered Brain Chemistry in Women With Endometriosis-Associated Chronic Pelvic Pain. J Pain. Jan 2016;17(1):1-13.

34. Frodl T, O'Keane V. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. Neurobiol Dis. Apr 2013;52:24-37.

35. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. Psychoneuroendocrinology. Nov 2005;30(10):1010-1016.

36. Petrelluzzi KF, Garcia MC, Petta CA, Grassi-Kassisse DM, Spadari-Bratfisch RC. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. Stress. Sep 2008;11(5):390-397.

37. Quinones M, Urrutia R, Torres-Reveron A, Vincent K, Flores I. Anxiety, coping skills and hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with endometriosis. J Reprod Biol Health. 2015;3.

38. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. Hum Reprod Update. Nov-Dec 2005;11(6):595-606.